

第3章

次世代シーケンサーが生物学を変える

《オミックス基盤研究領域》

ゲノム科学総合研究センター（GSC）を支えた6本の柱の一つが、林崎良英グループである。彼らはヒトゲノム計画に対抗して、そこから読まれた分子であるmRNA（cDNA）を研究対象とし、マウス完全長cDNAの解読という世界的業績を上げた。それを可能にした完全長cDNA合成技術、CAGE法などの独自技術は、国際的に強い求心力を発揮し、FANTOMという国際組織と国際標準データベースを作ることに成功した。生命にRNAという未解明の新大陸（RNA新大陸）が存在することも明らかにしている（第I編第2部第4章、第II編第4部第2章）。

2008（平成20）年、独立行政法人理化学研究所の第2期中期計画において、GSCの終了・解散を含む大胆な組織改革が実行された。この時、国際フロンティアシステムなど複数の場所に分散していた林崎グループは、オミックス基盤研究領域（OSC、林崎領域長）として統合・独立した。オミックスとは、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームなどの生体分子全体を網羅的に解析する科学を指す。OSCは、転写因子のネットワークを解明するLSAシステムを構築し、FANTOM4および5を推進した。その結果、例えば、転写因子のネットワークを細胞に移植することで、iPS細胞を使わずに目的の細胞に転換できるという方法論を確立した。

2013年の第3期中期計画において、OSCから、予防医療プログラムとライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）の部門である機能性ゲノム解析部門（Division of Genome Technology：DGT）が設立された。

第1節 ヒトゲノム計画と完全長cDNA

ヒトゲノム計画の完成と理研の完全長cDNA計画

2001年2月15日、国際ヒトゲノム配列決定コンソーシアム（HUGO）による世界最初のヒトゲノムドラフトシーケンスが発表された。この科学史上の金字塔を打ち立てた国際活動には、理研GSCからも榊佳之をプロジェクトディレクターとするヒトゲノムグループが参加し、ヒト染色体21番を担当した。

一方、林崎をプロジェクトディレクターとする理研GSC遺伝子グループは、国際的な独自性を追求した結果、タンパク質を作ることができ、機能解析に欠かせない完全長cDNA（RNA）の解読を目指した。この完全長cDNA（RNA）配列の解読を目指すFANTOM1プロジェクトは、HUGOが目指すヒト全ゲノムシーケンスに対して、遺伝子の同定という意味で補完的な役割を果たした。

実際、完全長cDNAデータは、ヒトゲノム計画の発表と同時に完成するよう

進められた。それは*Nature*誌の2001年2月8日号に発表され、その1週間後の2月15日号でヒト全ゲノムドラフトシーケンスが発表されたのである。

ヒト全ゲノムドラフトシーケンスから2年たち、*Nature*誌の2003年4月14日にさらに精度のよいヒトゲノム配列（HG11）が発表された。ワトソン-クリックがDNAの二重らせん構造を発表してから、ちょうど50年目であった。しかしFANTOM2はそれより少し早く、*Nature*誌2002年12月5日号で、マウスのゲノムシーケンスと一緒に、6万種類のマウス完全長cDNAを記載した論文を発表した。

アメリカNIH-ENCODE計画

ヒトゲノムの完成により、研究は新しいフェーズに展開していった。2003年4月の発表と同時に、アメリカ、National Human Genome Research Institute (NHGRI) のコリンズ (Francis S. Collins) 所長はENCODE計画を発表した。ENCODE計画は、ヒトゲノム配列上にある機能エレメントを詳細に明らかにすることを目指したものであった。

第2節 ゲノムネットワークプロジェクト

日本のゲノムネットワークプロジェクトを提案

1995（平成7）年にアメリカNIHがヒト全ゲノムシーケンス計画を発表したとき、理研は完全長cDNAプロジェクトを推進することを決めた。しかし、ENCODE計画が発表された時、日本のゲノム施策は分岐点にあった。日本のゲノムプロジェクトはどのような方向に進むべきなのか、意見は一致していなかったのである。ENCODE計画は、ゲノム上のエレメントを網羅的に解読する、つまり、ゲノムの配列構造に遺伝子（RNAになる部分）以外の機能注釈をつけるという計画であった。これに対して、林崎は、ゲノム上にエンコードされる転写因子と遺伝子発現を、さまざまなレベルで制御している非タンパクコードRNAが構成する制御ネットワークを、解読すべきと考えていた。そしてこれを「ゲノムネットワーク」構想として打ち出した。

この構想は幸いなことに、尾身幸次衆議院議員（元科学技術政策担当大臣、後の財務大臣）、土屋定之理研横浜研究所研究推進部長（後の文科省事務次官）、戸谷一夫文部科学省ライフサイエンス課長（現文部科学省事務次官）らのバックアップのもと、総合科学技術会議でS評価を受け、2004年度4月から文部科学省ゲノムネットワークプロジェクト（5年計画）としてスタートしたのであった。

生物系プロジェクト史における初の試み

ゲノムネットワークプロジェクトでは、生物の体を構成するあらゆる種類の細胞の表現形質を支配する転写因子の分子ネットワークを解析するシステムを確立する、という目標を立てた。これが分かれば、細胞を扱う全てのライフサイエン

ス分野にとって重要かつ有用な知識となる。それもあり、このシステムを生命科学を加速するシステム（LSA：Life Science Accelerator）と名付けたのである。

プロジェクトの進め方は、次世代シーケンサーなどの解析システムを開発し、後述の縦軸研究を支援する研究活動（横軸研究）と、そのシステムを使って個別の生命現象を解明する実例を提示する研究活動（縦軸研究）があり、両者のマトリックスを運営するというやり方を採用した。これは、日本の科学政策史、特に生命科学分野では前例のない試みであった。

提案者である林崎グループは、横軸の研究活動を担うことになった。さらに、日本・世界の中でデータを収集、保存、頒布する役割を担ってきた国立遺伝学研究所DNA Data Bank of Japan（DDBJ）の五條堀孝が同じく横軸活動を担ってくれることになった。具体的には生物学各論の実例となる縦軸研究活動のデータを解析し、創出された全データの収集、保存、頒布を行った。

さらに、日本国内から公募によって、このシステムの最初の実例としてふさわしい縦軸研究が19課題ほど集められた。笹月健彦を委員長とするゲノムネットワーク委員会が招集され、マトリックスシステムを推進運営することになった。さらに、それまでのFANTOM1と2の活動で成熟してきた国際FANTOMコンソーシアムのメンバーにも呼びかけ、約70の国際研究グループが縦軸研究として参加し、世界に広がる研究プロジェクトとなった。

ゲノムネットワークプロジェクトは非常に大きな広がりを見せた。2005年3月22日、2006年1月26日、2007年2月16日、2008年2月19日、2009年1月16日と都合5回開かれた文部科学省の公開シンポジウムを追ってみると、次世代シーケンサーが年々個別研究へと応用されていき、まったく次元の異なる研究が展開していったことがわかる。

マウスからヒトへ

このプロジェクトは、理研林崎グループの研究活動の幅を大きく広げることになった。それまでの一連の理研プロジェクトは、対象生物材料をマウスに限定していた。材料をマウスに限ったことは研究対象が拡散せず、ヒトと異なり使用材料に制限がなく、一つの生物オミックスに特化したため非常に深みのあるものになり、研究の質を上げる効果があった。しかし2002年以降、完全長cDNAプロジェクトが非タンパクコードRNAの発見につながるところまで到達し、ヒトなどの生物へと拡大するべき時期が来ていた。そのころ、内閣府の検討委員会で、大石道夫委員長から「ヒトをやれ」という方針が出た。これ以降、マウスからヒトへと解析対象が展開していった。その後、林崎グループの活動はヒトを中心に進められることになった。

なお、アメリカのENCODE計画には、日本からは林崎とカルニンチ（Piero Carninci）のグループがNIHの支援を受けて参画した。並行して、日本では、ゲノムネットワークプロジェクトが始まった。つまり、ヒトゲノム配列と完全長cDNA配列が発表された後も、アメリカENCODE計画と日本のゲノムネットワークプロジェクトは、並行しながら、補完的なデータを出していったのである。

1000ドルゲノム計画

1000ドルゲノムプロジェクトがスタートし、さまざまな異なる原理に基づく次世代シーケンス技術が急速に開発された。発表されるたびに、より大きなスループットを持つ次世代シーケンサーが登場し、その増加割合は18カ月で集積率が2倍になるという半導体業界におけるムーアの法則をはるかにしのぐものとなった。シーケンサー1台の1回の解析で生産されるシーケンススループットは、ヒト全ゲノムシーケンス（HG11）が発表された2002年と比べると、わずか15

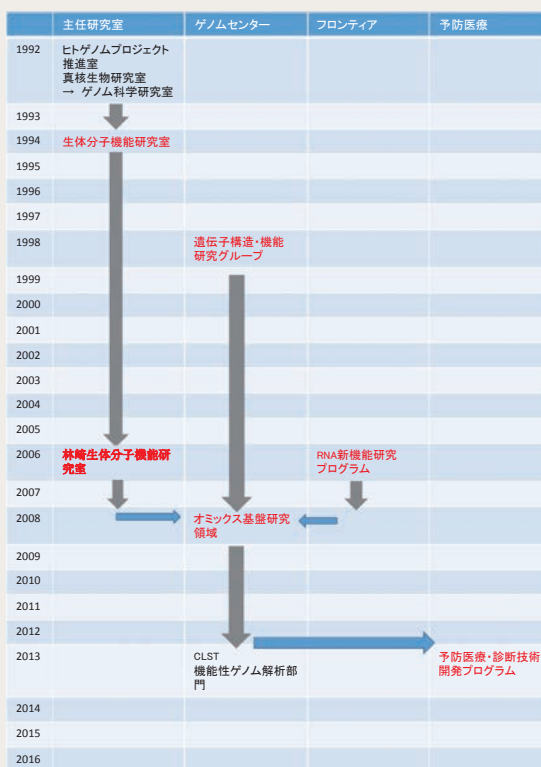


1000ドル・ゲノムの言い出しっぺ

ヒトゲノムのドラフトシーケンスが完成した直後の2001年5月、アメリカ・コールドスプリングハーバー研究所（CSH）で例年どおりゲノム・カンファレンスが開かれた。CSHにはバーがあり、セッションが終わった夜になると、ビールを飲みながら議論する研究者の姿がいつも見られる。この時もグラスを片手に数人の研究者が時には床に座って話し合っていた。NHGRI所長のコリンズ（現NIH長官）、ランダー（後のオバマ大統領補佐官、ブロード研究所所長）と林崎ほか数名だった。

コリンズが「いくらだったら、自分の全ゲノムシーケンスをやってもらう気になるかい？」と聞いた。ランダーは、「1万ドルかな」と答えたが、それでもポケットマネーで支払う額としてはやっぱり高いと感じた林崎他数名は、「1000ドル」と答えた。他の研究者も「100ドルはさすがに無理だろう。まあ、1000ドルかな」と話していた。

それから約2年、2003年4月26日、ヒトゲノムプロジェクトの詳細シーケンスの完成発表の席で、コリンズ所長は、次の施策とともに「1000ドルゲノム計画」を発表した。最初のヒト全ゲノムシーケンスには4000億円（35億ドル）かかったが、1000ドルでできるような技術を開発しようというのである。林崎を唖然とさせたこの話が、次世代シーケンス技術の誕生を加速していった。



林崎グループの組織的変遷のまとめ

年間で、2000万倍になった。つまり、現在のシーケンサー1台は、当時の機械の2000万台分に相当する。そして2017年には、わずか700ドルで2日かけてヒト全ゲノムが読み解ける時代になっている。

第3節 次世代ゲノムセンターとしてのOSC

次世代ゲノムセンターの登場

次世代シーケンサーは革新的技術であり、たった1台で、かつてのゲノムセンター全体が扱っていた全データを生み出すことができる。この技術がライフサイエンスの未知の領域を開拓していくのは確実であったが、普及の方策としては、二つの方向性があった。一つは、個別研究に取り組む研究者が1台ずつ次世代シーケンサーを持つこと、もう一つは、1カ所にゲノム解析能力、オミックス解析能力を集めた拠点を作って、その拠点が個別研究に取り組む研究者に十分なサービスを提供することである。どちらの方針を選択するか議論が行われた。

次世代シーケンサー1台から出てくるデータ量は膨大で、高速コンピュータを使い、情報処理をしなければならない。さらに、次世代シーケンサーでどのような種類のデータを出すのかを明確に意識して、実験デザインを組まなければならない。つまり、次世代シーケンサーでは、ゲノムDNAのシーケンスだけではなく、RNAのシーケンスはもとより、ゲノムDNAのメチル化などの修飾、DNAが巻き付くコアとなっているヒストンのアセチル化、メチル化などの修飾、さらに、DNAが存在する核内の空間配置情報まで明らかになる。そのための技術を個々の研究者がシステムとして組んでいくのは大変な仕事となる。そこで、後者のような拠点を作ろうという考えが主流となっていった。拠点を作れば、数多くの種類のゲノム、トランスクリプトームなどを1カ所で解析できるからだ。

拠点化の考え方をベースに、新しい次世代シーケンサーを導入したセンターが世界各地に作られた。特に注目されたのが中国の深圳にある北京ゲノム研究所(BGI)で、2010年にイルミナ社の次世代シーケンサーHiSeq2000を128台も購入し、当時、アメリカ国内の機械全てを合わせたよりも多いシーケンサーを保有する機関となった。

OSCの設立とセルイノベーションプログラム

次世代シーケンスセンターの出現という世界の潮流を受けて、2008年より始まった独立行政法人理化学研究所の第2期中期計画において、次世代シーケンスシステムの拠点化を図ることになった。その目的で、2008年、オミックス基盤研究領域(Omics Science Center: OSC)が設立され、林崎が領域長に就任した。OSCは、横山茂之が統括する生命分子システム基盤研究領域(SSBC)とともにライフサイエンスの基盤技術を担う組織であるため、双方がライフサイエンス基盤研究クラスターを形成する組織形態となった。

いくらライフサイエンス、医科学、医療に大きな影響を与える次世代シーケン

ス拠点ができたとしても、それが生命現象に焦点を当てた個別研究に役立てられなければ意味はない。尾身財務大臣（前科学技術担当大臣）の要請を受けて、林崎は2008年5月、次世代シーケンサーの拠点化の必要性と個別研究への普及について提案した。この提案は2008年6月ライフサイエンス議員連盟、科学技術立国調査会での報告などを経て、菱山豊文部科学省ライフサイエンス課長が予算を起案し、2009年度より文部科学省革新的細胞解析研究プログラム「セルイノベーション」として承認され、5カ年計画で発足した。この計画の中で理研OSCがシーケンス拠点として、また遺伝研DDBJが情報拠点として、それぞれ位置付けられた。

このプロジェクトでは、次世代シーケンサーの支援が国レベルで個別化研究課題になされるため、日本のライフサイエンス基盤を底上げする効果は絶大である。そのためには、拠点組織は徹底したサービス精神を発揮する必要がある。2008年4月10日のOSC領域長就任にあたり、林崎は「自分たちがプロジェクトを推進して成果を上げることが主たる目的であった時代とは異なり、国全体の底上げを行うことを主眼とする」と述べた。

2009年、河合純副プログラムディレクターにより、GeNAS（Genome Network Support Facility）が次世代シーケンサー支援施設として、OSCの中に設立され、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析サービス提供が、理研内だけでなく、日本国内、さらに世界に向けて開始された（初代施設長河合、第2代施設長近藤直人、第3代施設長岡崎康司）。ここでは、CAGE法（Cap Analysis of Gene Expression）など、理研が独自に開拓した技術をサービスの中核に置く



理化学研究所ライフサイエンス基盤研究クラスター・アドバイザー・カウンシルを開催（2009年1月26日）

ことができた。

英国サンガーセンターのブラッドリー (Allan Bradley) 所長が議長を務める理化学研究所ライフサイエンス基盤研究クラスター・アドバイザー・カウンシル (CLAC) が、第1回 (2009年1月26日-27日)、第2回 (2011年6月28日-29日) と開催され、高い評価を受けた。

第4節 次世代シーケンサーを社会に知らせる

技術の普及と広報啓蒙活動

OSCでは、研究者のみならず、一般の人たちに対しても知識の普及に努めた。テーマは、①ライフサイエンスの基礎知識、②遺伝子解析技術の大変革、③オミックス科学による新しい健康医療の三つである。

例えば、われわれの体を構成する小さな細胞の中で、分子がどのようにふるまっているのか。ゲノムからRNAへの転写、さらにRNAからタンパク質への翻訳へと移り変わる分子の動き (セントラルドグマ) について、3次元コンピュータグラフィックスのコンテンツを、OSC広報担当の西川実希のグループが製作した。これは、戎崎俊一主任研究員の努力で東京北の丸に作られた全天周ドーム (シンラドーム) 用のもので、観客があたかも細胞の中に入ったかのような感覚を与え、小中学生でも、生体内の分子の動きを迫力をもって体感できるようになった。

戎崎と林崎は、これらのコンテンツとドームを利用して、トークショーなども開催した。さらに、2010年4月より7回にわたるNHK文化センター講座、2014年4月、2016年4月の和光一般公開や、2012年3月、2012年8月に理研横浜サイエンスカフェで一般向け講演会を開いた。高校生向けには、和田昭允が顧問を務



カロリンスカ研究所-理化学研究所-国際集中講義 メンバー (2010年11月24日)

める横浜サイエンスフロンティア高等学校で、2010年8月8日に合同セミナーを開催した。

研究者教育は急務であった。次世代シーケンサーを利用できた研究者が競争に勝つという事態が起こり始めたからである。大学生、大学院生向けには、横浜市立大学の生命超分子研究科との連携大学院、王立カロリンスカ研究所（スウェーデン）、クイーンズランド大学（オーストラリア）との連携大学院などを通じて、教育に力を入れた。

さらに、スウェーデンのカロリンスカ研究所（Karolinska Institute : KI）と包括協定を結び、理研で研究する大学院生がKIで学位を取るコースを積極的に運用した。2010年11月24日-30日、理研横浜研究所において、「第1回カロリンスカ研究所-理化学研究所-国際集中講義」を開いた。この国際集中講義では、急速に進化するオミックス科学のトピックスに焦点を当て、KIの学生と日本国中の学生希望者を集めて、定期的に横浜とストックホルムが交互に開催した。この講義を通して、かなり多くの外国人学生が理研OSCに訪れ研究を行った。2017年現在、KI-RIKEN国際集中講義は第7回を数え、その精神は脈々と受け継がれている（第II編第4部第6章を参照）。

OSCでは2008年9月より「ゲストと語らう会」を大学生、大学院生向けに設けている。講師は、カロリンスカ研究所のアーナー（Peter Arner）、Knowme社CEOコンド（Jorge Conde）、東京大学の中井謙太、山下理宇、イタリア・ナポリにあるテレソン遺伝医学研究所長のバラビオ（Andrea Ballabio）、コペンハーゲン大学のサンデルリン（Albin Sandelin）といった世界一流の研究者である。

次世代シーケンサー技術を普及させるため、理研OSCでは、連携促進室所属の齋藤努を中心として、技術講習会も企画した。2009年12月15日-16日に第1回をスタートさせたシーケンサー利用技術講習会は、2017年現在も継続されており、第13回講習会である。特に、2012年4月には、東日本大震災で被災した東北地方の研究機関を中心に、「東北支援 次世代シーケンサーを使った遺伝子解析技術の利用希望者」を募集し、大盛況に終わった。

学会の創立活動にも関わった。田中博東京医科歯科大学バイオインフォーマティクスセンター長と協力して、十数社の参画企業を得て、2007年10月22日「オミックス医療研究会」を設立した。この研究会は2013年にオミックス医療学会（田中理事長）に昇格し、理研OSCからは林崎が副理事長、カルニンチが理事に就任した。シンガポール・ゲノム研究所のリュウ（Edison Liu）所長が理事長を務めるHUGOでは、理事を2009年から2014年まで林崎



Chen Award受賞（2013年4月18日）

が務め、その後をカルニンチが2017年現在まで引き継いでいる。2013年に林崎、2014年にカルニンチと連続してHUGOの最高賞であるChen Awardを受賞した。

国際バイオEXPOなどを通して、特別講演や展示などを積極的に行い、産業界に対しても次世代シーケンサーを使ったオミックス科学の普及に努めた。この取り組みは次の産業連携ユニット設立へと発展していった。

第5節 産業界への応用

2010（平成22）年、理研の統括理事から横浜研究所長に着任した大熊健司は、横浜研究所に出勤した時は必ず、朝8時から交流棟のカフェで新聞を読みながらコーヒーを飲む習慣があった。OSC領域長に就任した後、林崎はこの朝のコーヒーに加わり、大熊とさまざまな情報や意見を交換することになった。理研は産業界と実際に連携を持てるように活動を起こさなければならないこと、理研は企業の基礎研究所の役割を果たさなければならないことなどを、大熊と林崎は話し合った。

次世代シーケンス技術は産業界への応用範囲が極めて広いため、林崎はさまざまな可能性を検討していた。そして、企業資金で運営するユニットを作り、次世代シーケンス技術を代表とするオミックス技術を提供し、企業の研究開発を助けるという取り組みを考え始めた。

そんな時、中外製薬の山崎達美副社長が、次世代シーケンサーで解析したいテーマがあると林崎に持ち掛け、同社の岡部尚文研究本部長とともに訪ねてきた。4テーマの提案がきっかけとなり、OSC内に中外製薬連携ユニットが設立された。この連携による研究はその後、創業につながる研究へと発展し、理研横浜研究所の向かい側にある横浜市の木原財団企業インキュベーションセンターに、中外製薬傘下の未来創薬研究所が引っ越してくることとなった。

その後、同様の企業連携グループが4ユニット設立され、後の予防医療プログラムの基礎となった。

第6節 オミックス科学の医療・健康科学への展開

2003年9月30日、アメリカNIHのザホーニ（Elias A. Zerhouni）新長官は、新たな生物医学研究推進に向けた戦略をNIHロードマップと題して発表した。この中で、ヒトゲノム配列を使って、個別化医療（personalized）、予防医療（preventive）、予測医療（predictive）、参加型医療（participative）を目指す4P医療を打ち出した。その後、これに、先制医療（pre-emptive）、オバマ大統領が2015（平成27）年年頭スピーチで述べた高精度医療（precision medicine）、迅速診断（point of care）の三つを加えて「7P医療」とよばれるようになった。

次世代シーケンサーや迅速診断技術を使えば、新しい医療、新しい健康科学が

発達し、疾患の予防や発病を遅らせたり、症状を軽くしたりすることもできる。2012年の安倍内閣による3本の矢の成長戦略の中軸となる「健康寿命の延伸」にも大きく寄与することになる。

日本社会の大問題とされる少子高齢化の対策として、7P医療は非常に重要であり、オミックス技術は大きな貢献ができる可能性がある。そのためには、発症してからの治療を目的とする医療だけではなく、発症を予防する、また、発症を遅らせる予防医療への展開が必須である。病院を持たない理研がこのような医療へ展開していくためには、理研と一体となってプロジェクトを推進してくれる病院が必要である。

2011年6月11日、第16回東京肝臓シンポジウムの主催者であり、林崎が大阪大学医学部の学生だった時の指導教官でもあった佐藤信紘順天堂大学理事が、林崎を特別講演スピーカーとして招聘した。これがきっかけとなって連携関係が大きく展開する。オミックス医療の導入を痛感していた佐藤は、理研に包括的協力関係を持ち掛けた。パートナーとなる医療機関を探していた林崎にとっては渡りに船であった。野依良治理化学研究所理事長と小川秀興順天堂大学理事長に親交があったことも加わり、理研と順天堂大学との包括連携協定は2012年4月26日に結ばれた。この連携が、2013年から始まる予防医療プログラムの病院との連携活動の中核となって発展していく（第I編第3部第4章を参照）。